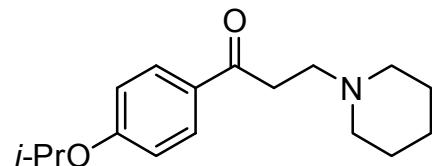
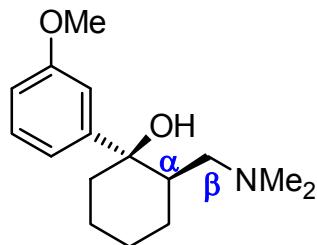


Synteza i wykorzystanie β -aminoketonów (zasad Mannicha)

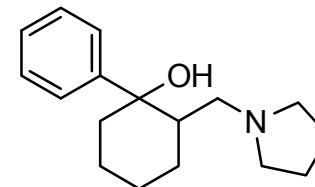
Zasady Mannicha i ich pochodne stosowane w lecznictwie - przykłady



Falicain
środek znęczulający

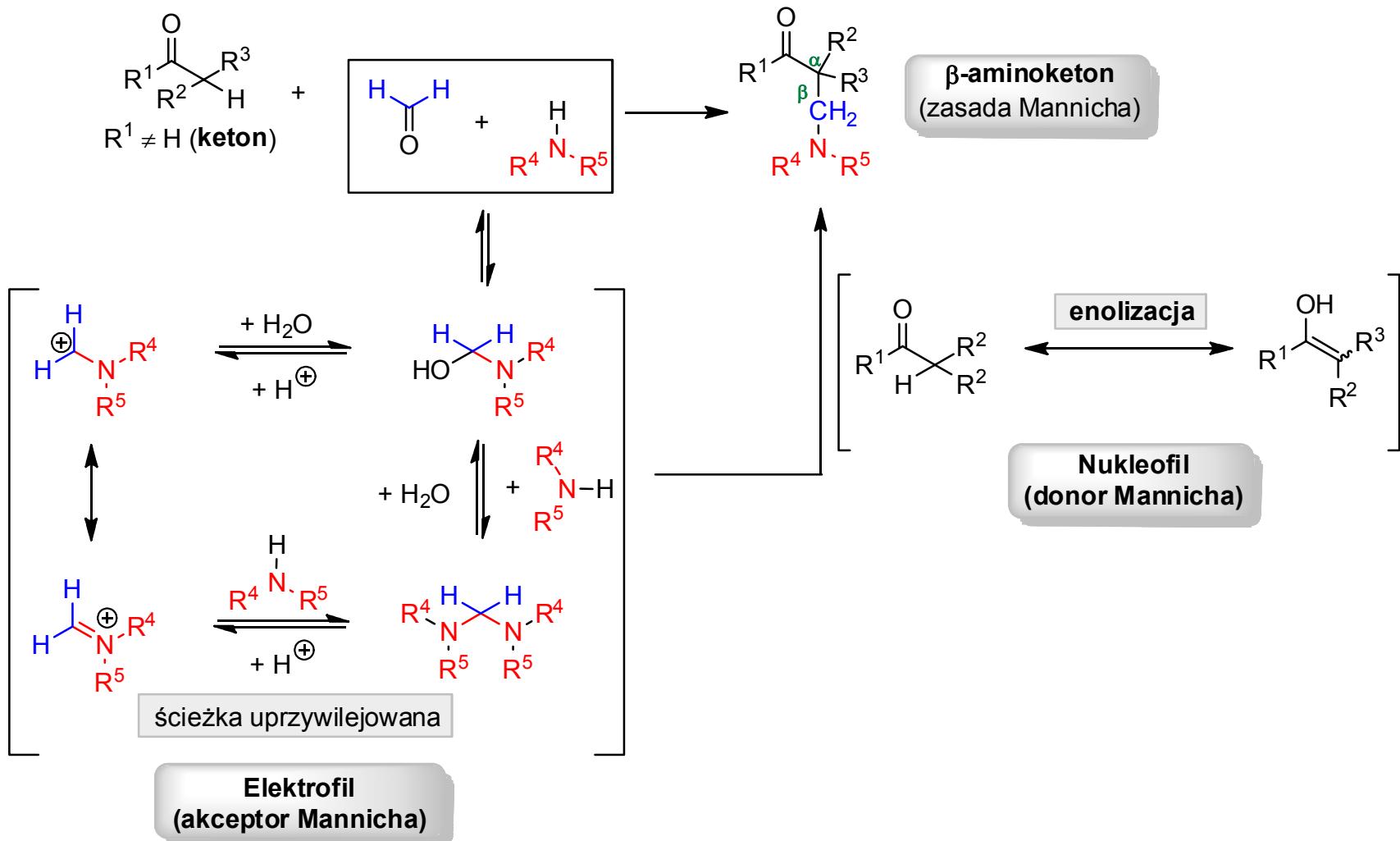


Tramadol
środek przeciwbólowy



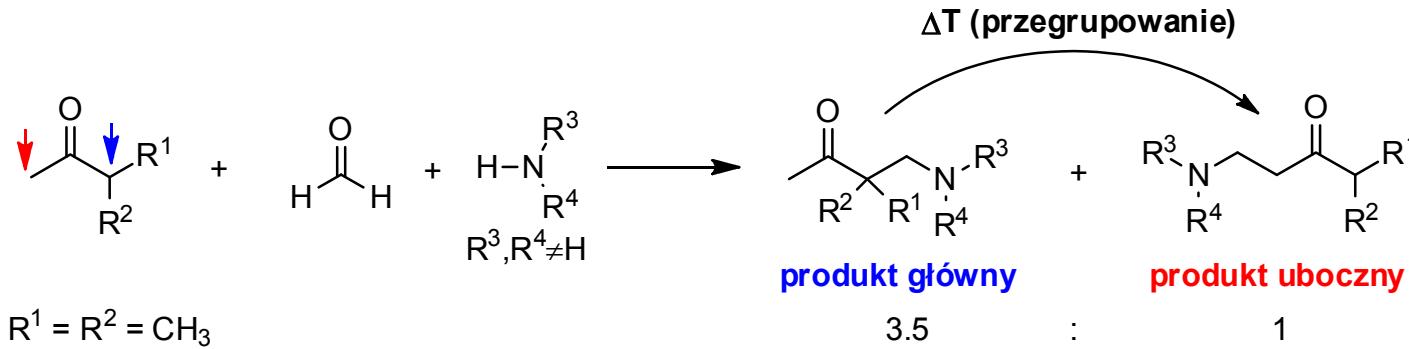
Osnervan
choroba Parkinsona

Reakcja Mannicha - mechanizm

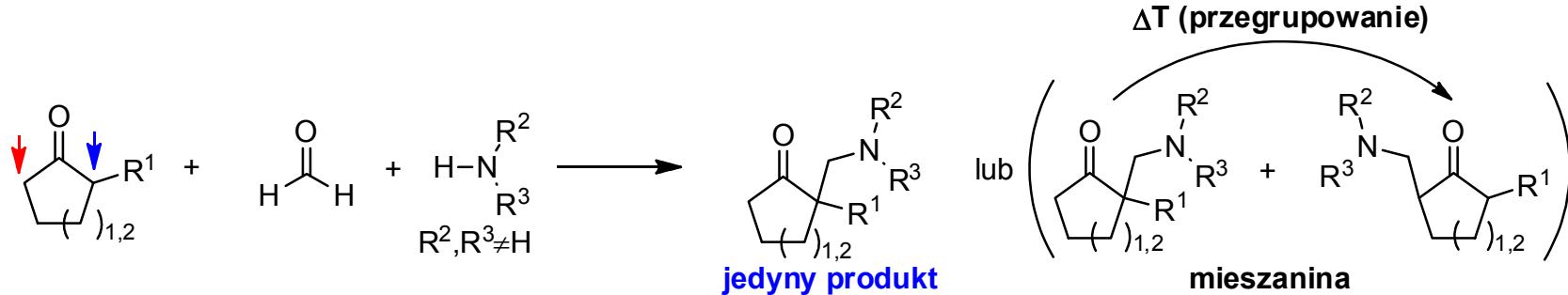


Reakcja Mannicha - aminometylowanie niesymetrycznych ketonów

Dialkilketony

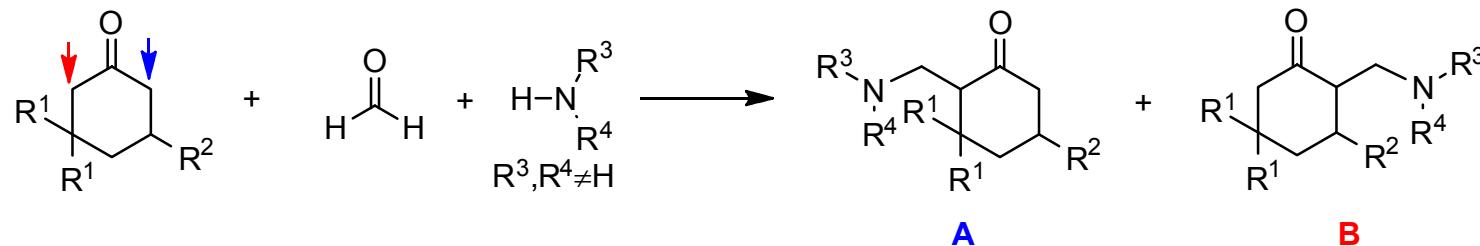


2-Podstawione cyklopentanony i cykloheksanony



Reakcja Mannicha - aminometylowanie niesymetrycznych ketonów

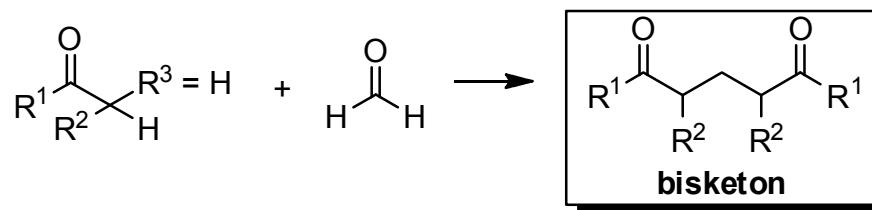
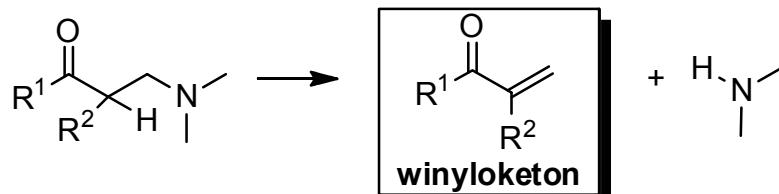
3-Podstawione- i 3,3,5-tripodstawione cykloheksanony



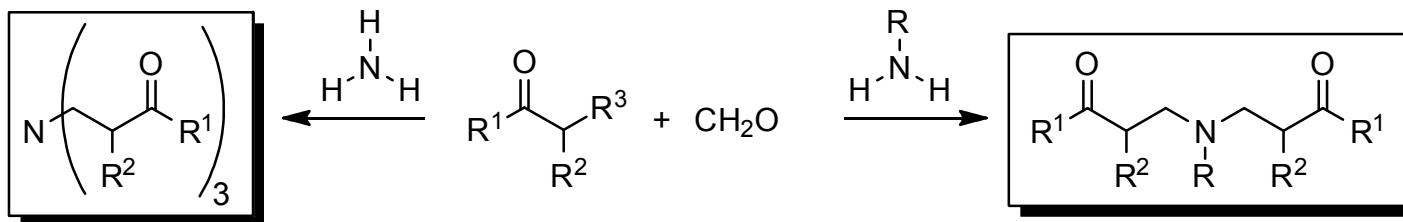
R ¹	R ²	A:B/%
H	CH ₃	90:10
H	C ₆ H ₅	88:12
CH ₃	CH ₃	5:95

Reakcja Mannicha - niedogodności metody

1. Wysoka temperatura i wydłużony czas reakcji, a w konsekwencji liczne produkty uboczne:

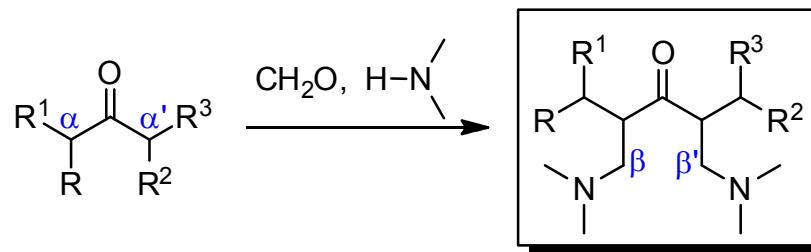


2. Konieczność stosowania aminy 2°, w przeciwnym wypadku:

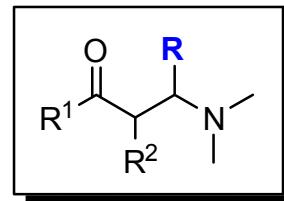


Reakcja Mannicha - niedogodności metody (c. d.)

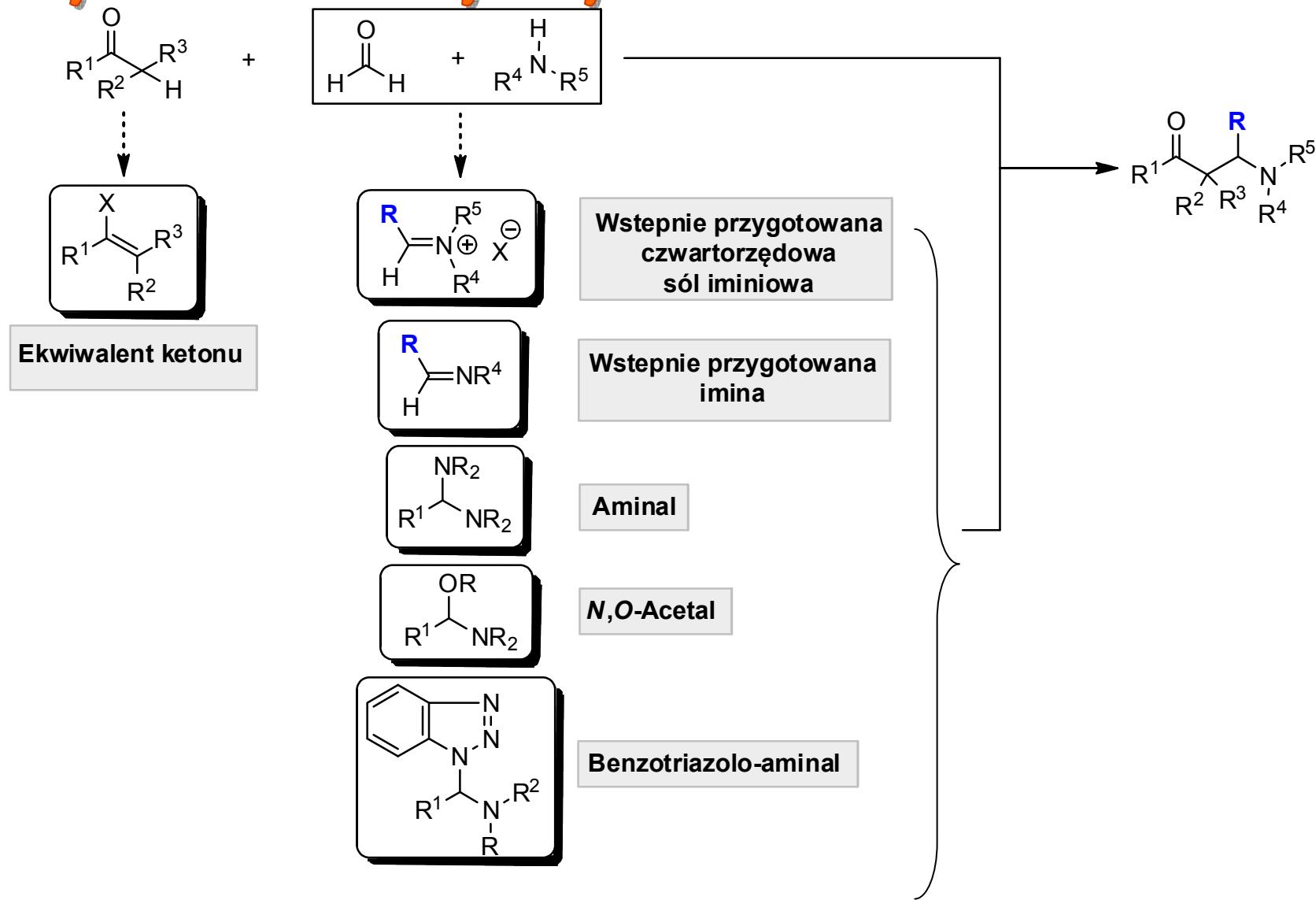
3. Ketony posiadające dwa centra kwasowe muszą być stosowane w dużym nadmiarze, w przeciwnym wypadku powstają β,β' -(bisamino)ketony:



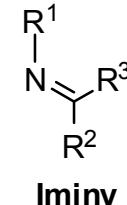
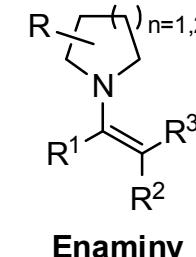
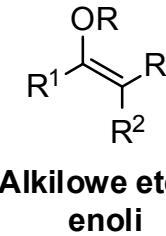
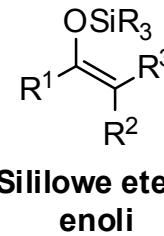
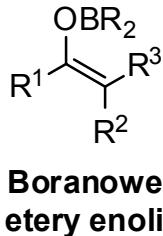
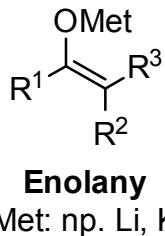
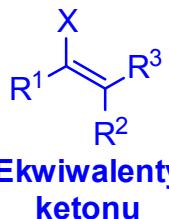
4. Stosowanie innego aldehydu aniżeli formaldehyd rzadko daje dobre wyniki.
W konsekwencji, mała dostępność β -aminoketonów o strukturze:



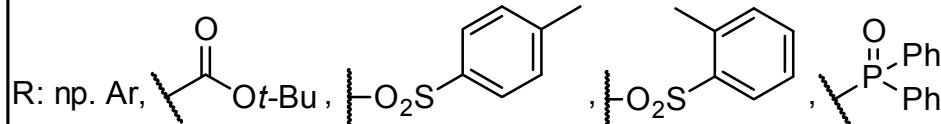
Reakcja Mannicha - modyfikacja substratów



Reakcja Mannicha - modyfikacja substratów (c. d.)

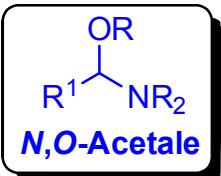
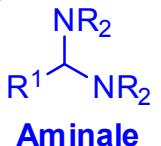


- Najczęściej stosowane w zmodyfikowanej reakcji Mannicha.
- Higroskopijne, podatne na hydrolizę. Mogą być przechowywane, jeśli $X^- = \text{AlCl}_4^-$, SbCl_6^- .
- Reaktywność wobec nukleofila Mannicha: $R^1 = \text{H} > \text{Ar} > \text{Alk}$.
- Wpływ X^- na reaktywność raczej nie ustalona. Większe znaczenie ma rozpuszczalność soli.
- Zalecane rozpuszczalniki polarne aprotonowe: MeCN, DMF, CH_2Cl_2 .
- X^- może wpływać na efektywność reakcji z nukleofilem, np. I⁻ inicjuje powstawanie produktów ubocznych.



$\text{R}^1=\text{Alk lub Ar: słabszy elektrofil niż odpowiedni aldehyd, wymaga aktywacji kwasem Lewisa.}$
 $\text{R}^1=\text{H: nietrwała, przygotowywana in situ.}$

Reakcja Mannicha - modyfikacja substratów (c, d.)



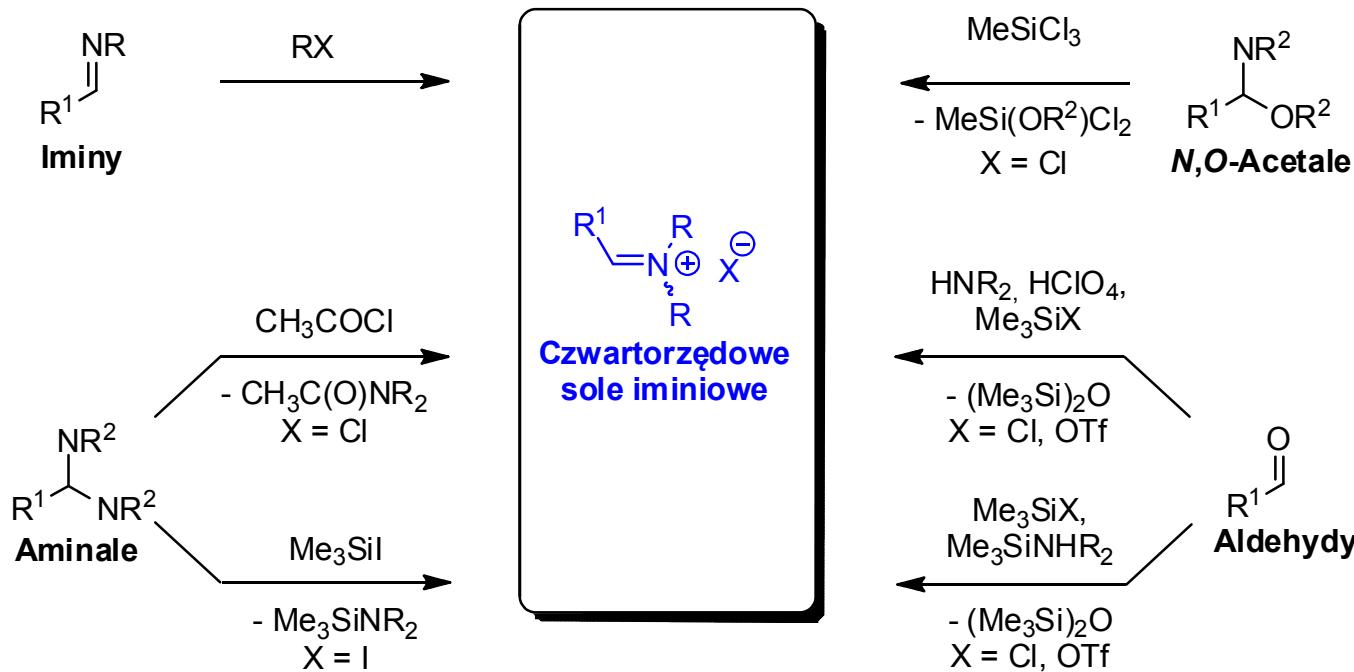
Elektrofilowość zbliżona do elektrofilowości imin. Dobre wyniki, jeśli R¹=H lub Ar (pochodna nie enolizującego aldehydu).



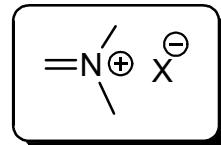
Dobre wyniki reakcji z udziałem enolizujących aldehydów lub ketonów oraz z udziałem amin 1°.

Reakcja Mannicha - modyfikacja substratów (c. d.)

Synteza czwartorzędowych soli iminiowych



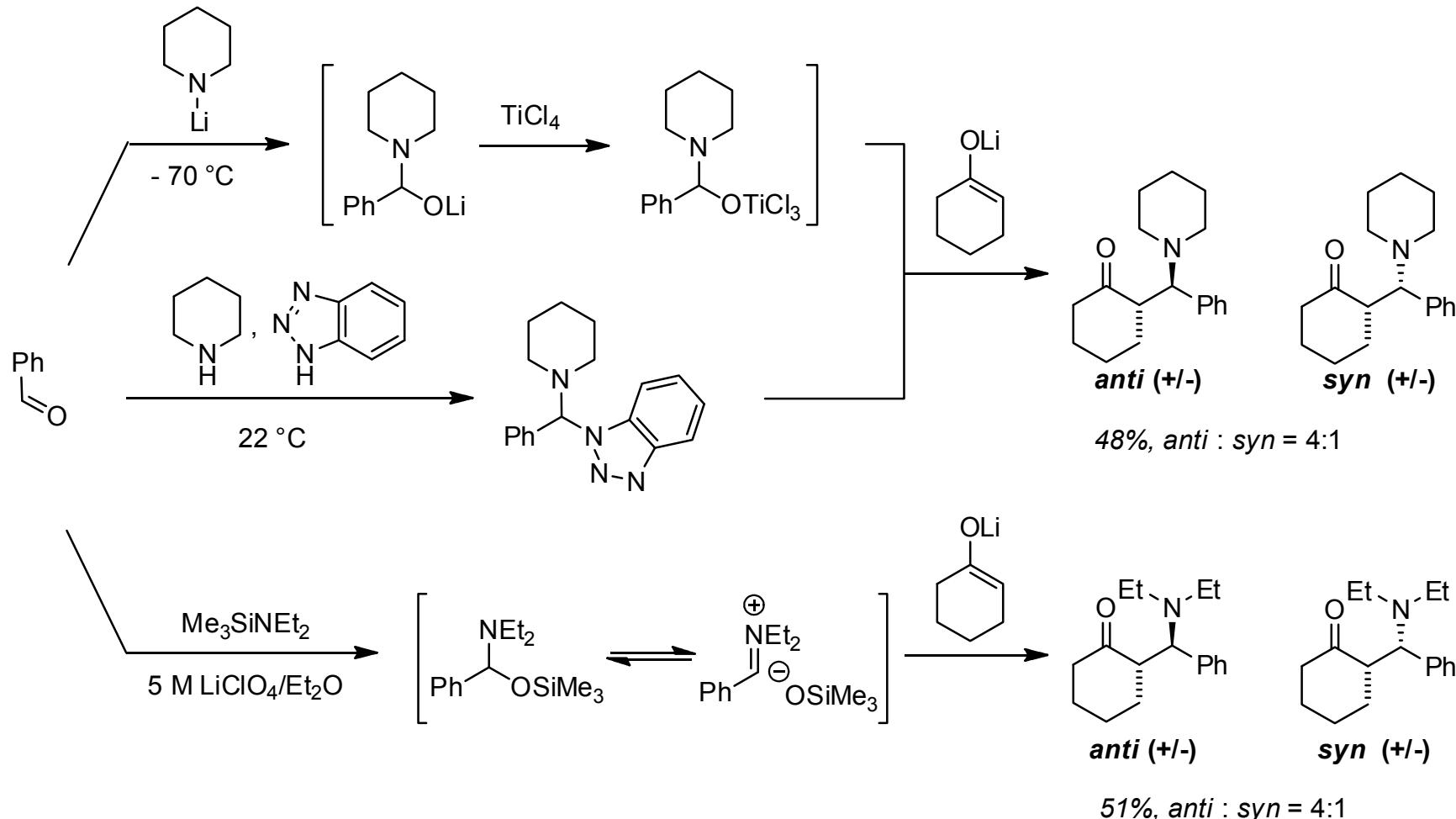
Najczęściej stosowane:



$\text{X} = \text{I}$, **Sól Eschenmosera**
 $\text{X} = \text{Cl}, \text{CF}_3\text{CO}_2$

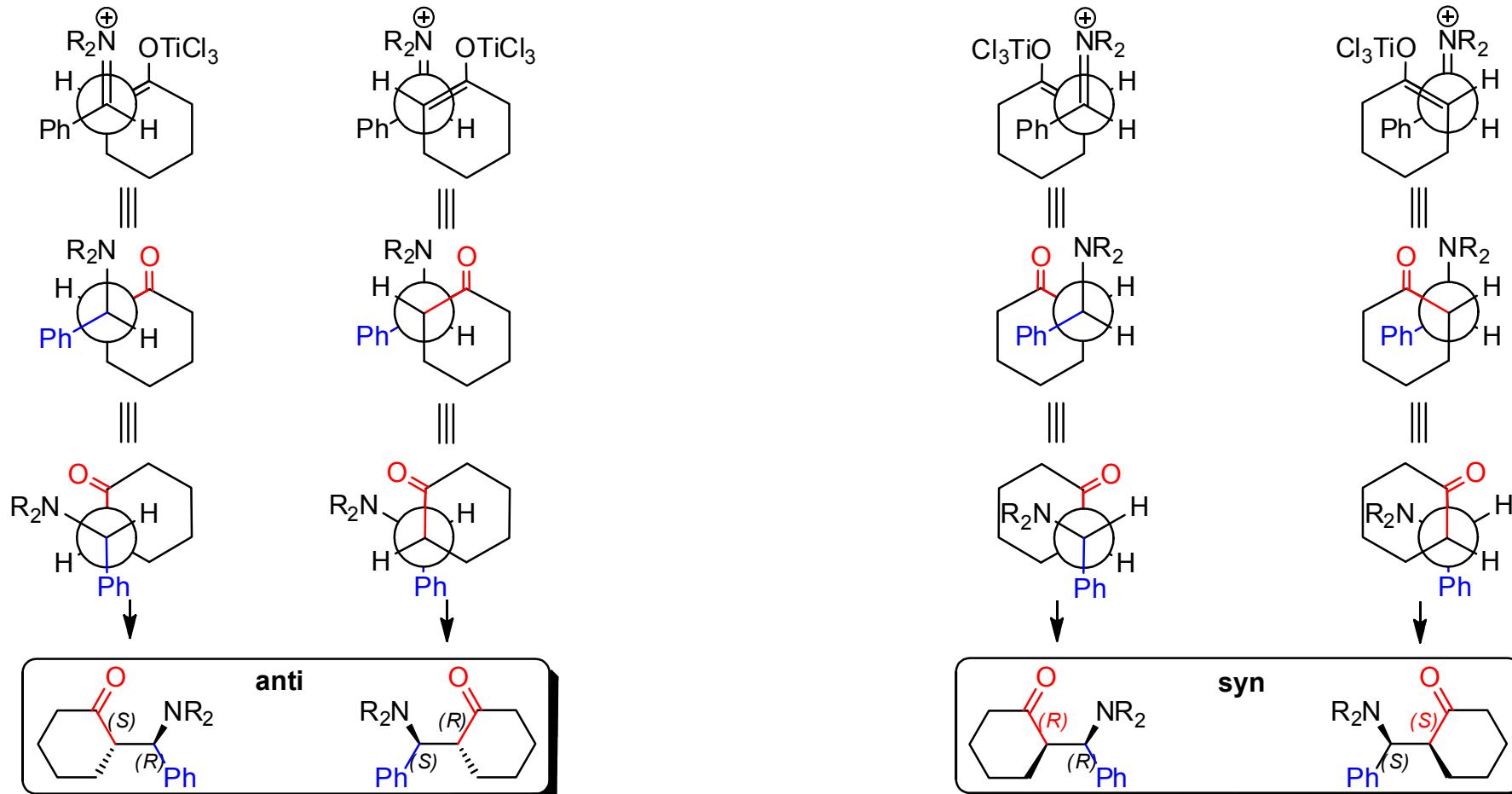
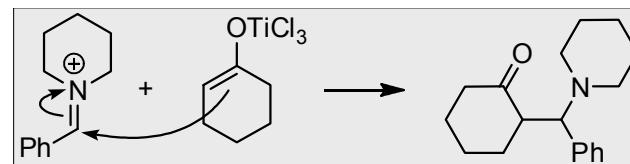
Reakcja Mannicha - zmodyfikowane warianty, przykłady

Kombinacja enolan/N,O-acetal lub enolan/aminal



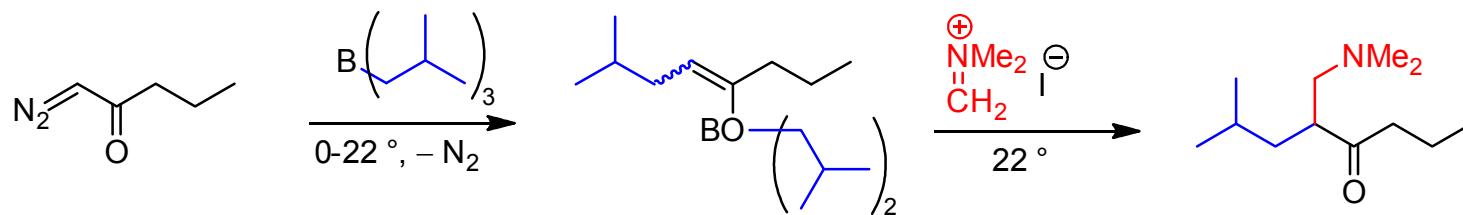
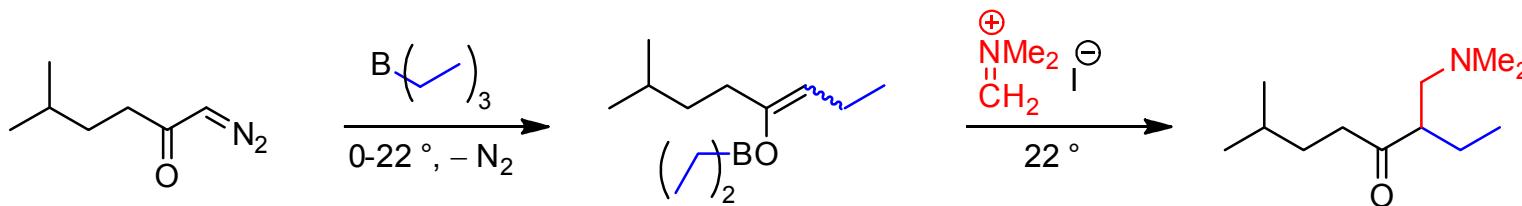
Reakcja Mannicha - zmodyfikowane warianty, przykłady

Kombinacja enolan/N,O-acetal (c. d.)



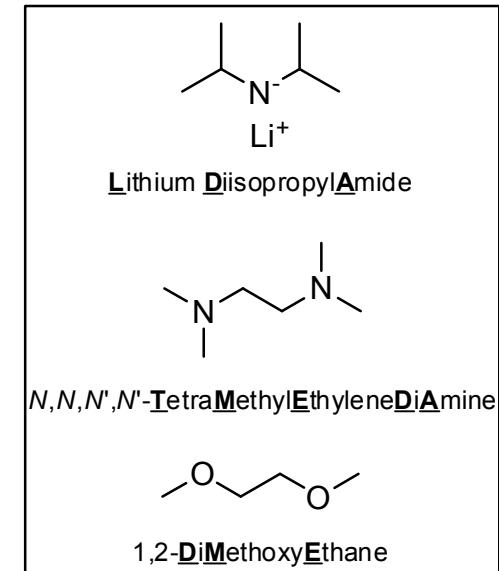
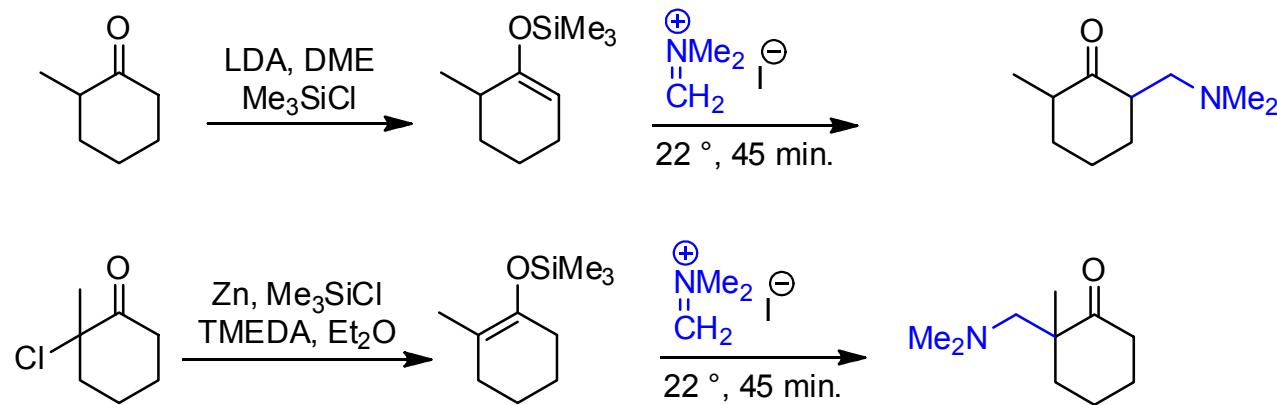
Reakcja Mannicha - zmodyfikowane warianty, przykłady

Kombinacja boranowy eter enolu/czwartorzędowa sól iminiowa

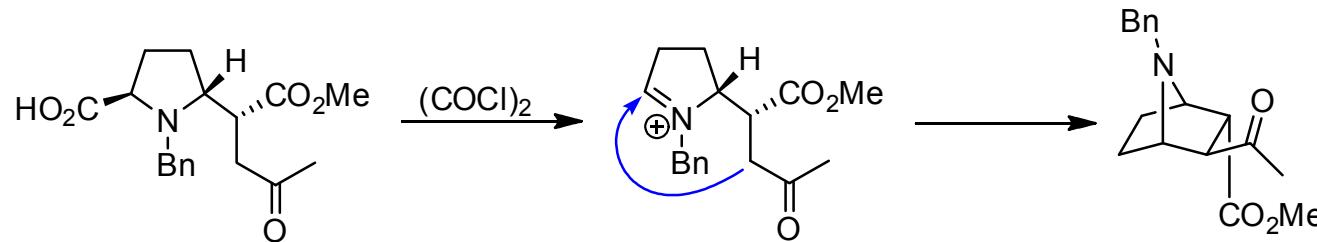


Reakcja Mannicha - zmodyfikowane warianty, przykłady

Kombinacja siliowy eter enolu/czwartorzędowa sól iminiowa



Kombinacja keton/czwartorzędowa sól iminiowa (r. wewnętrzcząsteczkowa)

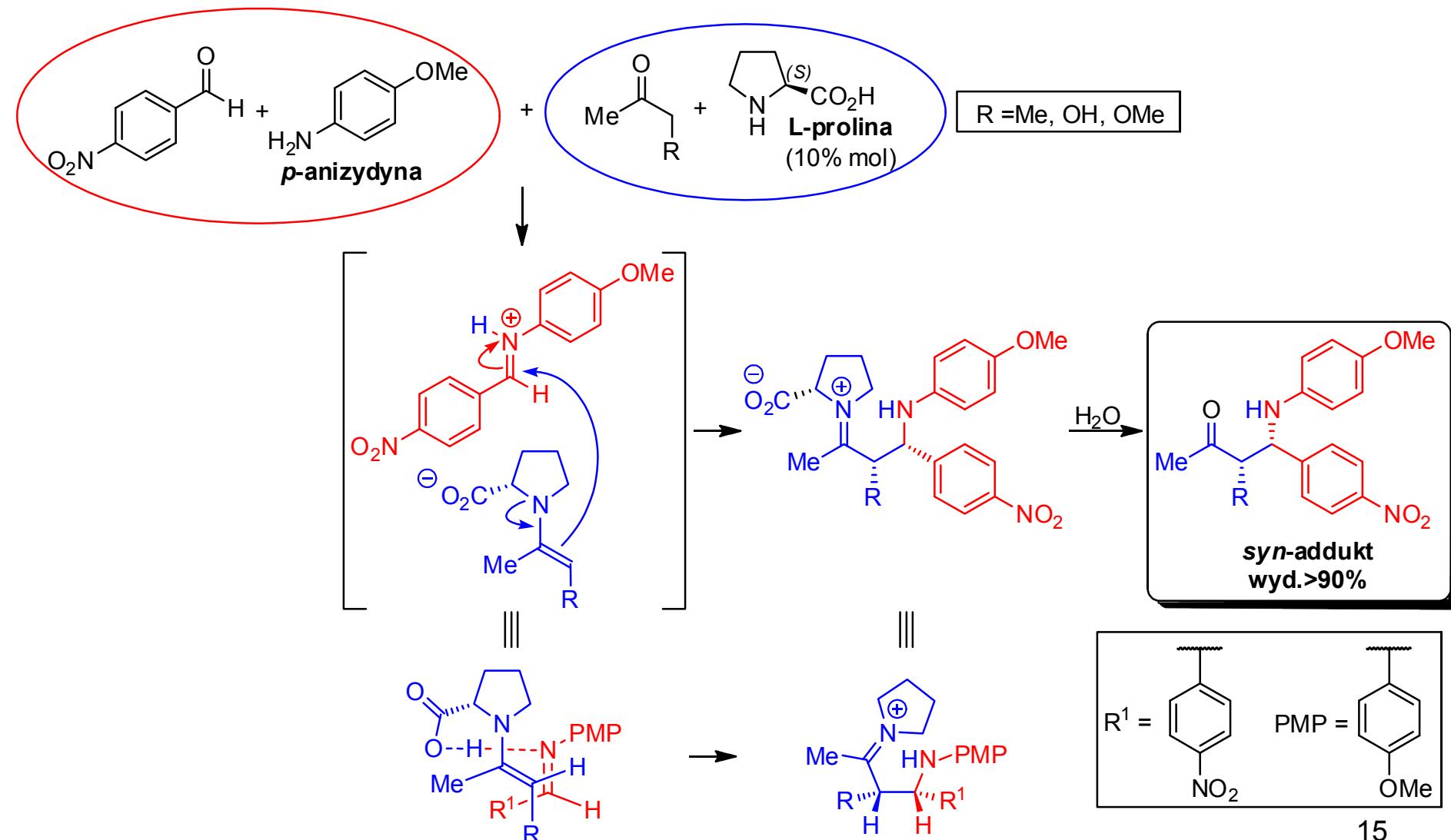


G. M. Rubottom, R. C. Mott, D. S. Krueger *Synth. Commun.* **1977**, 7, 327.

M. Arend, B. Westermann, N. Risch *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1044.

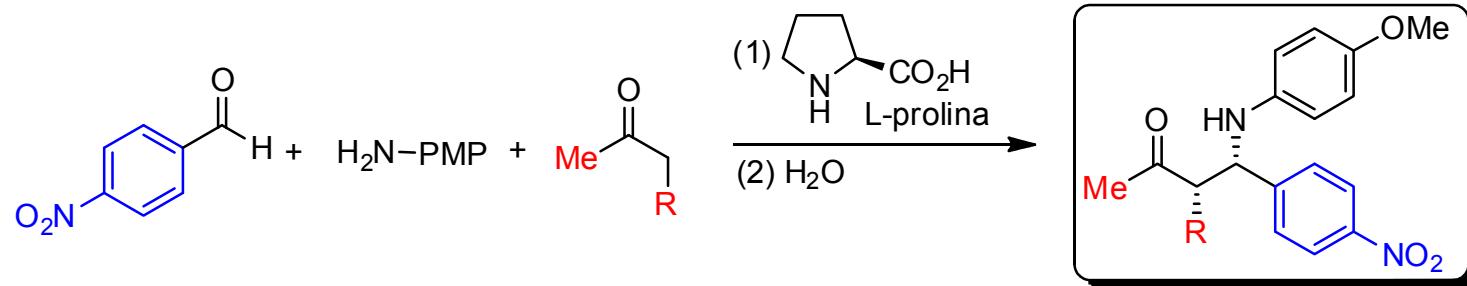
Reakcja Mannicha - katalizowana L-proliną

Wariant czteroskładnikowy z użyciem *p*-anizydyny

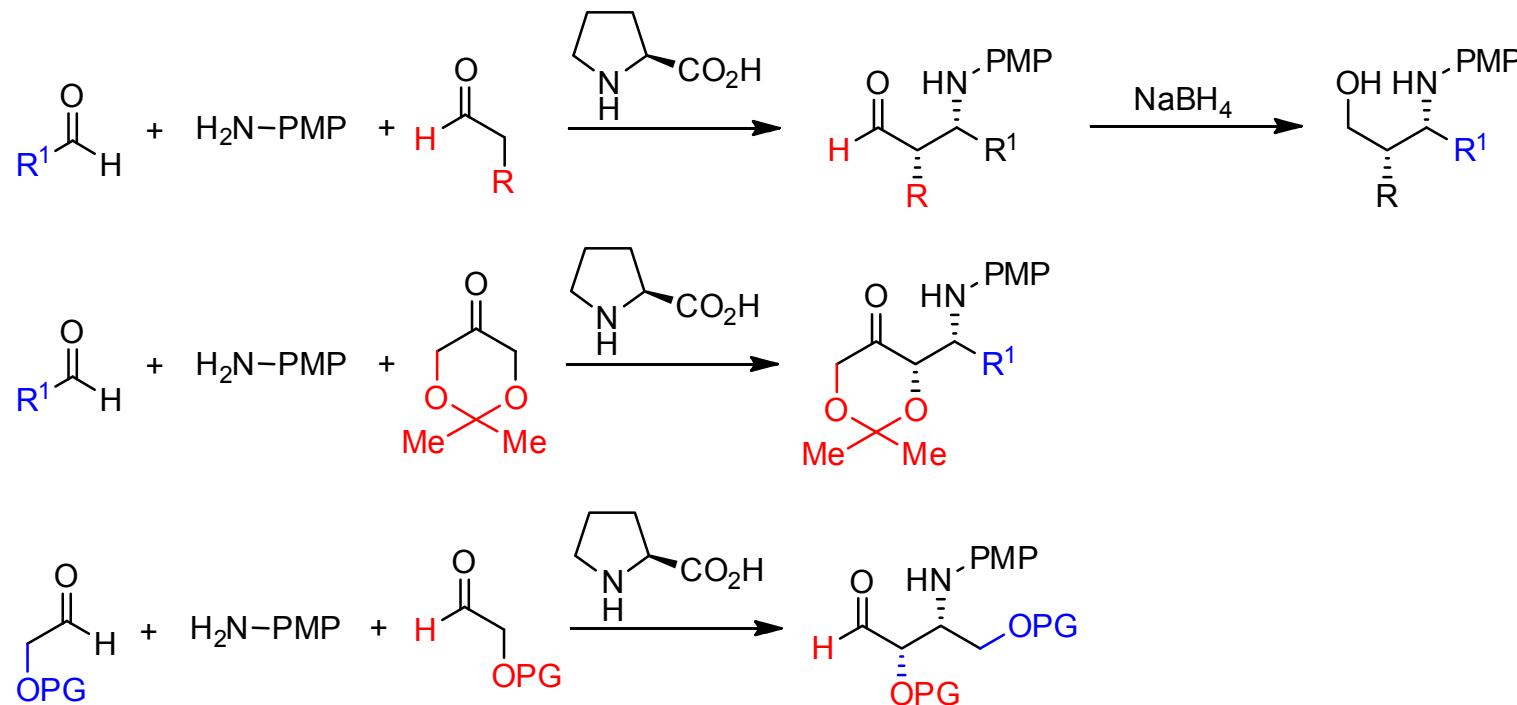


Reakcja Mannicha - katalizowana L-proliną

Wariant czteroskładnikowy z użyciem *p*-anizydyny (z poprzedniego slajdu)

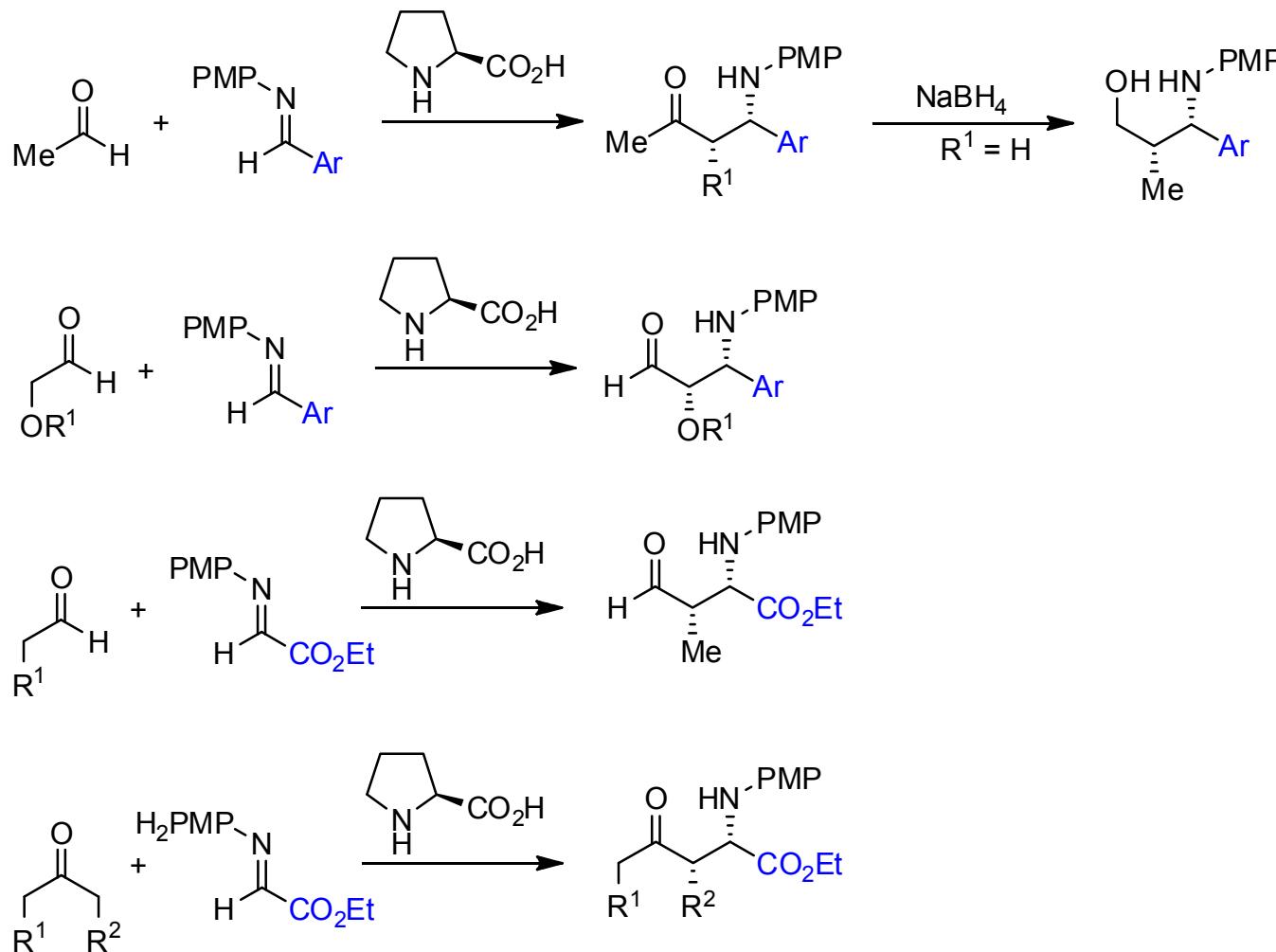


Modyfikacja akceptora i/lub donora Mannicha



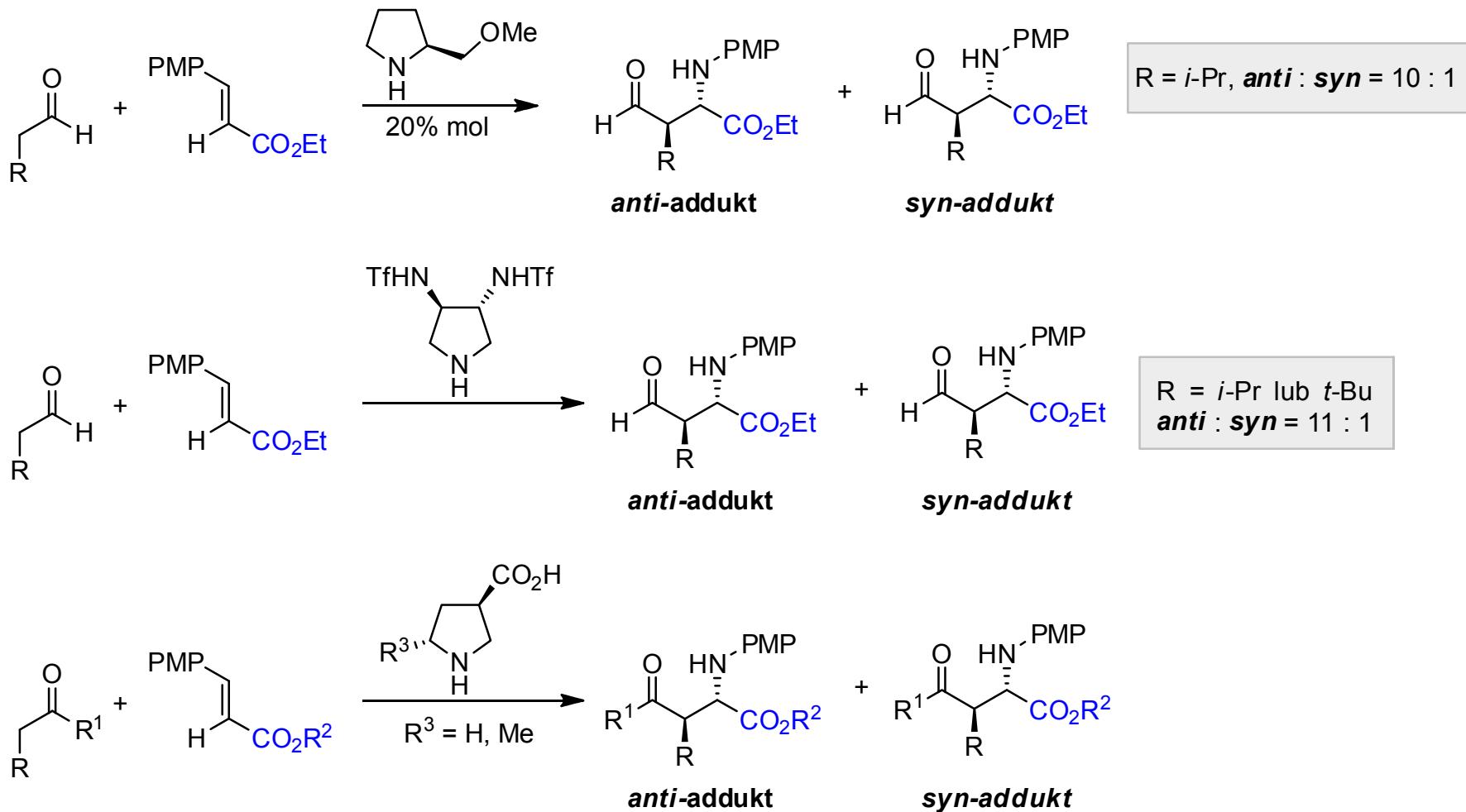
Reakcja Mannicha - katalizowana L-proliną

Warianty trójskładnikowe z użyciem *p*-anizydynoimin

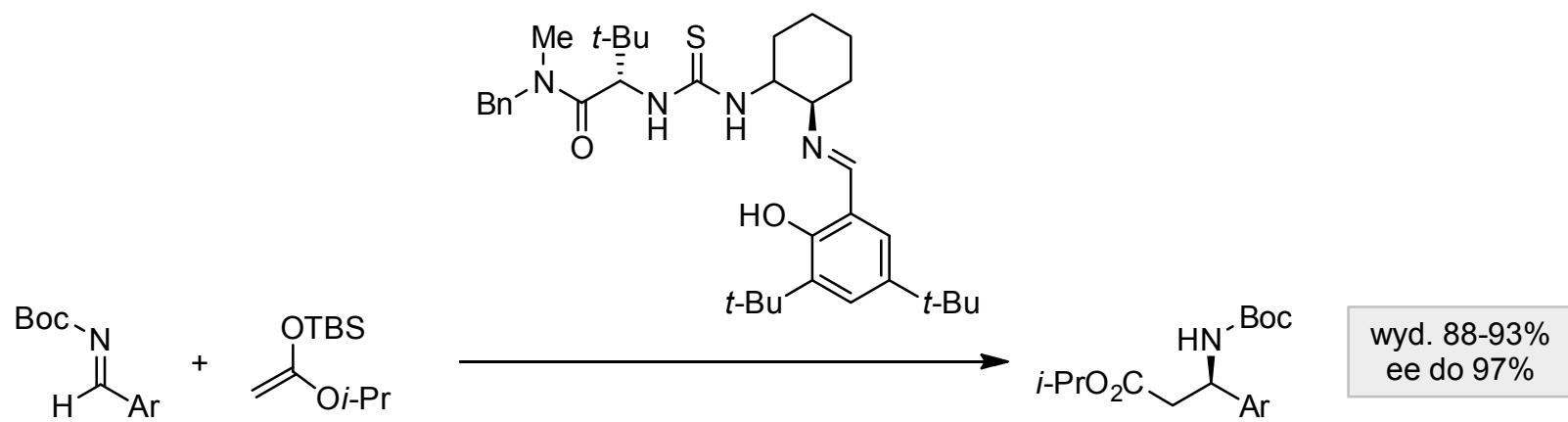
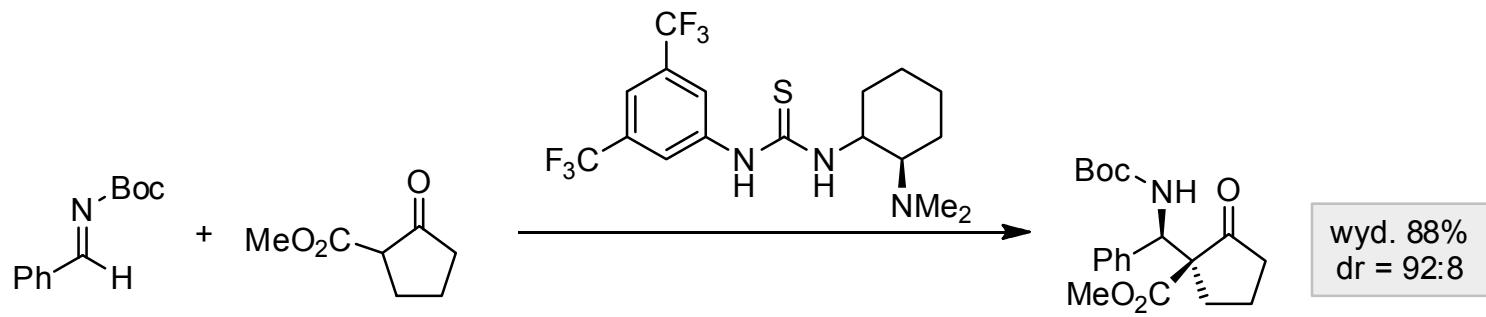


Reakcja Mannicha - katalizowana czynnymi optycznie pirolidynami

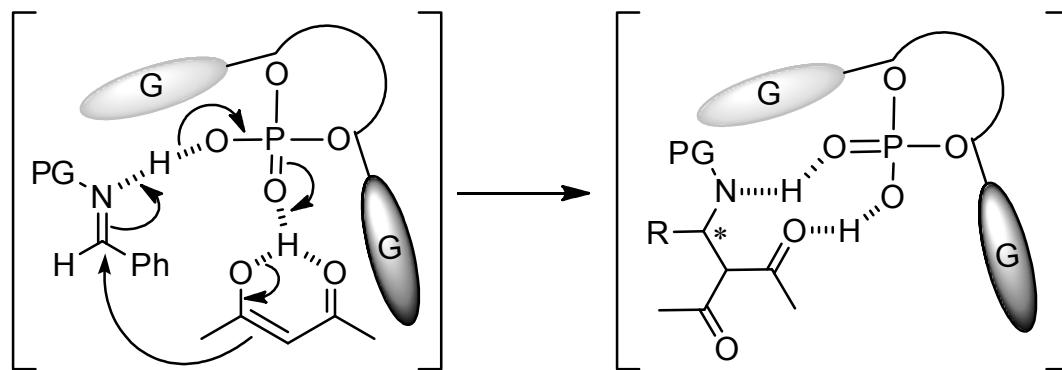
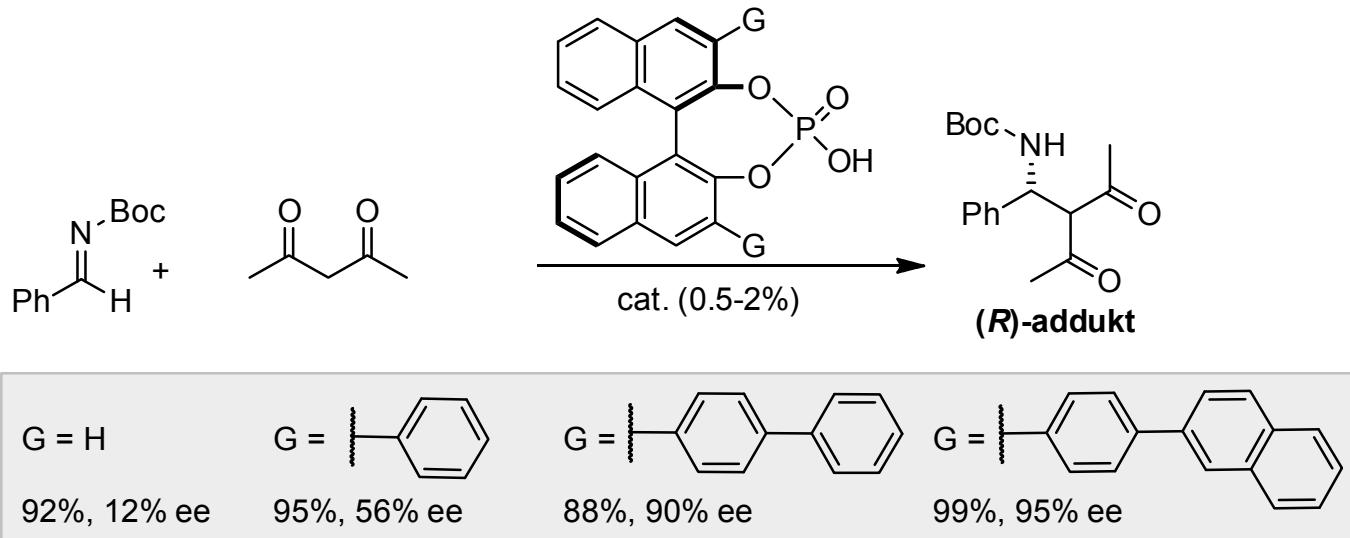
Warianty trójskładnikowe z użyciem *p*-anizydynoimin



Reakcja Mannicha - katalizowana chiralną pochodną mocznika



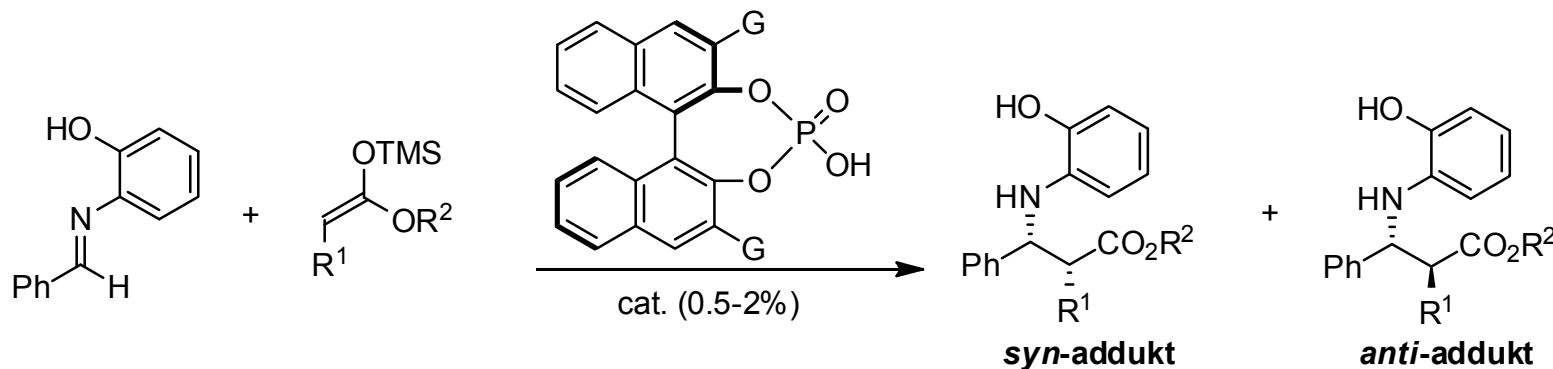
Reakcja Mannicha - katalizowana chiralnym kwasem fosforowym



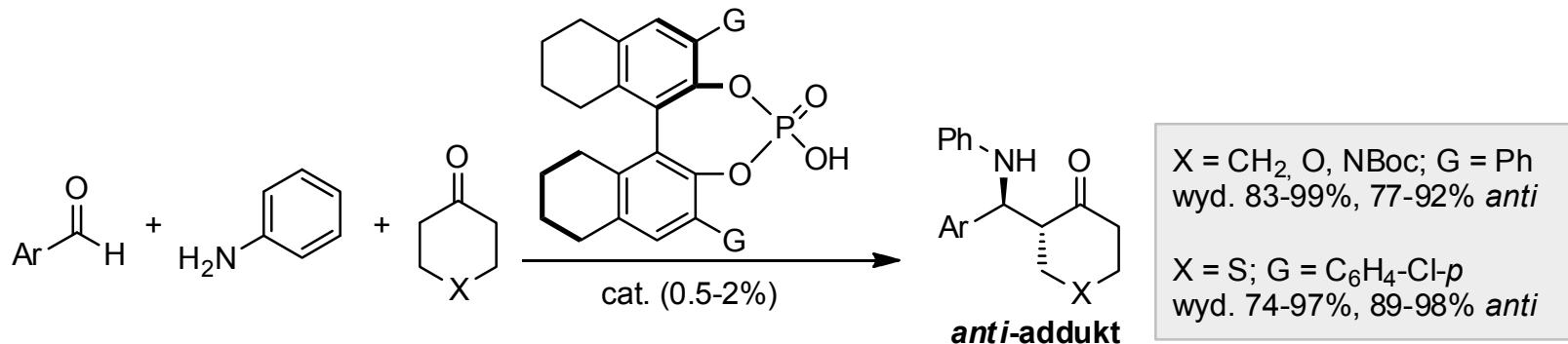
M. Terada, N. Momiyama *Enantioselective Synthesis of Amines by Chiral Brønsted Acid Catalysts* s. 75-81 w *Chiral Amine Synthesis. Methods, Developments and Applications* T. C. Nugent Ed. 2010 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

J. M. M. Verkade, L. J. C. van Hemert, P. J. L. M. Quaedflieg, F. P. J. T. Rutjes *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 29.

Reakcja Mannicha - katalizowana chiralnym kwasem fosforowym



$\text{G} = \text{---} \text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ $\text{R}^1 = \text{Me}$ $\text{R}^2 = \text{Et}$ wyd. 100%, 87% *syn* (96%ee) : 13% *anti*



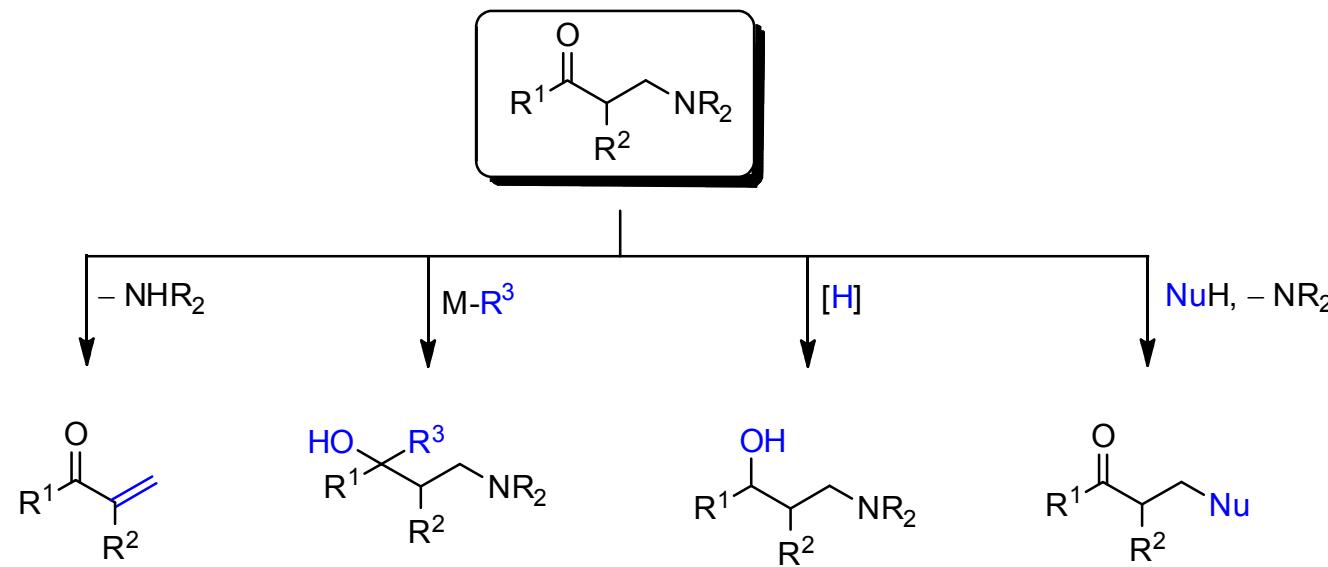
$\text{X} = \text{CH}_2, \text{O}, \text{NBoc}; \text{G} = \text{Ph}$
wyd. 83-99%, 77-92% *anti*

$\text{X} = \text{S}; \text{G} = \text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}-\text{p}$
wyd. 74-97%, 89-98% *anti*

M. Terada, N. Momiyama *Enantioselective Synthesis of Amines by Chiral Brønsted Acid Catalysts* s. 75-81 w *Chiral Amine Synthesis. Methods, Developments and Applications* T. C. Nugent Ed. 2010 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

A. Córdova, R. Ríos *Direct Catalytic Asymmetric Mannich Reactions and Surroundings*, s. 185-202, w *Amino Group Chemistry* A. Ricci, Ed. 2008 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Reakcja Mannicha - wykorzystanie beta-aminoketonów



Reakcja Mannicha - modyfikacje nukleofila

